

# IRX4 plays an important role in pancreatic carcinogenesis

著者	KANCHAN CHAKMA
号	85
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3478号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00097115">http://hdl.handle.net/10097/00097115</a>

氏 名	カンチャン チャクマ Kanchan Chakma
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	2016 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	<i>IRX4</i> plays an important role in pancreatic carcinogenesis ( <i>IRX4</i> は膵の発がん重要な役割を果たしている)
論文審査委員	主査 教授 堀井 明 教授 石井 直人 教授 森 隆弘

## 論 文 内 容 要 旨

Epigenetic gene silencing by aberrant DNA methylation is one of the important mechanisms leading to the loss of key cellular pathways in tumorigenesis. Methyl-CpG targeted transcriptional activation (MeTA) reactivates hypermethylation-mediated silenced genes in a different way from DNA demethylating agents. Previous pilot study using microarray coupled with MeTA (MeTA-array) identified seven commonly hypermethylation-mediated silenced genes in pancreatic cancer cell lines. In this study, *IRX4* (Iroquois homeobox 4) was focused on because this gene has recently been identified as a candidate tumor suppressor gene in prostate cancer. *IRX4* was greatly downregulated in all the analyzed pancreatic cancer cell lines by promoter hypermethylation. In addition, *IRX4* promoter region was found to be frequently and specifically hypermethylated in primary resected pancreatic cancers (15/22: 68%); corresponding normal pancreatic tissues were unmethylated. Tetracycline-associated *IRX4* inducible expression system was constructed and a pancreatic cancer cell line PK-1 was analyze for further functional investigation; induction of *IRX4* suppressed cell growth of PK-1. DNA methylation-mediated silencing of *IRX4* is suggested as a frequent event that may confer growth advantage on pancreatic cancer.

(書式1 2)

**Keywords:** DNA methylation; Epigenetic gene silencing; *IRX4*; MeTA; Methyl-CpG binding domain; NFκB transcriptional activation domain; Pancreatic cancer

## 審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 *IRX4* plays an important role in pancreatic carcinogenesis (*IRX4*は膵の発がんで重要な役割を果たしている)

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 分子病理学 分野

学籍番号 B2MD5036 氏名 Kanchan Chakma

発がん過程において、遺伝子の構造的変化をきたさずに、メチル化やヒストン修飾の変化によって遺伝子発現に異常をきたす epigenetic な機序は極めて重要であることが判明してきている。本研究では、*IRX4* 遺伝子が膵癌においてがん抑制遺伝子として機能し、epigenetic な制御を受けていることを示したものである。

学位申請者の所属する研究室では、以前、Methyl-CpG targeted transcriptional activation (MeTA) と呼ばれる方法を開発しているが、この方法は、高度メチル化された領域に結合する MBD タンパクと遺伝子活性化させる働きを持つ NF $\kappa$ B を融合させたタンパクを発現させ、高度メチル化によりオフになっている遺伝子のスイッチをオンにする方法である。本方法により、脱メチル化剤を使用せずにメチル化で発現抑制された遺伝子を再活性化させることを可能にする。今回の学位の研究では、初めに、MeTA 法とマイクロアレイをドッキングさせた MeTA-array 法を膵癌細胞株 12 種と正常膵管上皮由来細胞株に適応し、高度メチル化により不活性化された遺伝子を網羅的に検索し、共通にメチル化で不活性化されている 7 遺伝子を抽出した。そして、7 遺伝子の中から、前立腺癌で報告のあった *IRX4* (Iroquois homeobox 4) 遺伝子に焦点を当て、さらなる解析を加えたものである。種々の解析の結果、*IRX4* 遺伝子は膵癌で高頻度に高度メチル化され、その結果発現抑制されていること、並びに、発現抑制されている膵癌細胞で *IRX4* 遺伝子を強制発現させることにより、造腫瘍性が抑制されることを確認した。この研究成果は、*IRX4* 遺伝子が膵癌の発生・進展に関わる重要な遺伝子である可能性を強く示唆したものであり、将来的には、膵癌診療への応用の可能性を示唆するもので極めて有意義な研究結果であると考え

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。